

# Studies on Estrogen in Placenta, especially on Estrinol

|     |   |
|-----|---|
| 著者  | 平野 睦男   |
| 号   | 114   |
| 発行年 | 1961  |
| URL | <a href="http://hdl.handle.net/10097/17626">http://hdl.handle.net/10097/17626</a> |

氏 名 ひらのむつお  
平野睦男

授 与 学 位 医 学 博 士

学 位 授 与 年 月 日 昭和 3 6 年 3 月 2 4 日

学位授与の根拠法規 学位規則才 5 条才 1 項

研究科，専攻の名称 東北大学大学院医学研究科  
外科学系

学 位 論 文 題 目 Studies on Estrogen in Placenta,  
especially on Estriol

指 導 教 官 東北大学教授 九 嶋 勝 司

論文審査委員 東北大学教授 九 嶋 勝 司

東北大学教授 鳥 飼 龍 生

東北大学教授 菊 地 吾 郎

# 論文内容要旨

## 第1章 緒 言

胎盤は大量の *estrogen* を分泌しているが、その大半を占める *estriol* が如何なる機序により胎盤内で生成されて居るか、不明な点が多い。又この *estriol* は従来 *estrogen* の最終代謝産物と見做され、生物学的作用も問題とされて居なかつた。筆者は胎盤内 *estrogen* 中特に *estriol* の生成と生物学的作用を検討する為、以下の実験を行つた。

## 第2章 実験方法

1) 胎盤内 *estrogen* : 新鮮末期胎盤細片 100g を使用し, Mitchell & Davis の方法に従い, 遊離型, 抱合型, 蛋白結合型 *estrogen* を抽出し, column chromatography 及び paper chromatography により estrone, estradiol-17 $\beta$  及び *estriol* に分割し, 螢光比色法により測定した。

2) 尿中 *estrogen* : 24 時間尿を pool しその 50 cc を使用して, 鈴木, 森の方法に準じて *estrogen* を分割測定した。3) 血中 *estrogen* : 非妊婦人, 妊娠婦人, 産褥婦人とも肘静脈血を採取した。又臍帯血は分娩直後臍帯を切断して, 又臍帯動静脈血を分離する際は川原の方法に従い夫々採血した。血清 10 cc を使用し遊離型と蛋白結合型 *estrogen* を抽出し, 分割測定した。4) 羊水及び胎糞中 *estrogen* : 羊水は 50 cc, 胎糞は 10g を使用し, 血中 *estrogen* に準じて遊離型及び抱合型 *estrogen* を測定した。5) incubate 実験 : 胎盤内 *estrogen* の生成を実験するため, sodium acetate-1-C<sup>14</sup>, cholesterol-4-C<sup>14</sup>, progesterone-4-C<sup>14</sup> 及び testosterone-4-C<sup>14</sup> を使用した。又胎盤内 *estrogen* の相互代謝をみるため, estrone, estradiol-17 $\beta$ , *estriol* 共 400r を使用した。容量 60 cc のフラスコに Krebs-Ringer Phosphate 10 cc (pH 7.4), 新鮮末期胎盤細片 1g 及び添加 hormone を入れ, Warburg 検圧装置で 37 $^{\circ}$ C 3 時間振盪し, Mitchell & Davis の方法に準じて遊離型 *estrogen* を抽出した。分割後, 放射性実験では Geiger-Müller counter で測定し, 又 *estrogen* の相互転換では Kober 反応の Jayle 変法に準じ測定した。

## 第3章 実験成績

1) 胎盤内 *estrogen* : 8 ケの胎盤を使用した結果, 胎盤 100g 中遊離型, 抱合型, 蛋白結合型あわせて, estrone 12.22 $\pm$ 5.38r, estradiol-17 $\beta$  5.48 $\pm$ 1.62r, *estriol* 14.32 $\pm$ 5.02r で, *estriol* が最も高濃度であつた。2) 尿中 *estrogen* : 妊娠末期では *estriol* の増量が著しいが, 産褥 72 時間で, 非妊婦人の排泄量迄減少した。3) 血中 *estrogen* : 卵胞期では遊離型 estrone の濃度が高いが estradiol-17 $\beta$  及び *estriol* は卵胞期, 黄体期とも略々同じ値であつた。妊娠末期では estradiol-17 $\beta$ , estrone, *estriol* ともに増量し, 特に *estriol* が非妊時の 2 倍であつた。更に母体血では遊離型 estrone, 及び estradiol-17 $\beta$  が高濃度である一方, 臍帯血では蛋白結合型 *estriol* が極めて高値であり, 総 *estriol* は母体血 0.90 $\pm$ 0.363r, 臍帯血 1.84 $\pm$ 0.465r で, 後者は前者の略々 2 倍であつた。更に分娩後 24 時間で, 妊婦血中 *estrogen* 値は *estriol* の減少が著明であつた。又 pool した臍帯動脈血と臍帯静脈血 5 群 (計 27 例) では *estrogen* 分割値に著明な差は認められなかつた。4) 羊水及び胎糞中 *estrogen* : *estriol* の外 estrone 及び estradiol-17 $\beta$  が高濃度に検出された。5) 胎盤内 *estrogen* の生合成 : 胎盤細片 1g, chole-

sterol-4- $C^{14}$  10  $\mu$ c及びcholesterol 5  $\mu$ cをKrebs-Ringer Phosphate 10 cc中でincubateし、cholesterol から estrone への転換が認められた。progesterone-4- $C^{14}$  10  $\mu$ c, progesterone 5  $\mu$ cを使用して同様 estrone の生成をみた。更に testosterone-4- $C^{14}$  5  $\mu$ c, testosterone 2  $\mu$ cを使用すると、cholesterol 及びprogesteroneよりも著明に estrone への転換をみとめた。しかし sodium acetate-1- $C^{14}$  を使用した実験では estrone への転換はみとめられなかつた。又以上の実験に対して gonadotrophin は特に作用しなかつた。6) 胎盤内 estrogen の相互転換：胎盤細片 1 g と estradiol-17 $\beta$  を incubate すると、estradiol-17 $\beta$  400 r 中 13~16% が estrone に転換し、estriol には転換しなかつた。又胎盤細片 1 g と estrone 400 r を incubate すると estrone 400 r 中 3% が estradiol-17 $\beta$  に転換し、estriol には転換しなかつた。gonadotrophin 中 PMS が estradiol-17 $\beta$  から estrone への転換を若干促進せしめた外、gonadotrophin は特に作用しなかつた。更に胎盤細片 2 g と estradiol-17 $\beta$  400 r を妊婦血清 10 cc 中で incubate しても、Krebs-Ringer Phosphate 中と同じく略々 13% が estrone に転換した。一方 estrone 400 r を使用すると、妊婦血清中では Krebs-Ringer Phosphate 中の 2 倍強に estradiol-17 $\beta$  への転換が促進され、更に estrone から estriol への転換も 3.8% に認められた。尚、estriol 400 r を胎盤細片 1 g と incubate して、50% が変化しないで回収され、estrone 及び estradiol-17 $\beta$  には転換しなかつた。7) estriol の生物学的作用：Eisenberg & Gordan 法、Heschberger, Schipley & Meyer 変法に従い、体重 30~45 g の雄ラットを使用し、estrone, estradiol-17 $\beta$  及び estriol の蛋白異化作用を検討した。その結果精莖は estrone, estradiol-17 $\beta$  及び estriol によつて対照群の 4 倍強に増大されたが、前立腺は estrone, estradiol-17 $\beta$  で稍々増大し、estriol では殆んど変化しなかつた。更に拳肛筋では estrone, estradiol-17 $\beta$  が減少の傾向をとつて居るのに対し、estriol では対照群と殆んど差が認められなかつた。笹野の方法に従い、体重 150~200 g の雌ラットを使用して、間脳酸素消費量に及ぼす影響を観察した。この結果 estriol 注射群は対照群に比し呼吸率  $QO_2$  = 消費酸素量 ml / 乾燥重量 g / 時間 St が減少することが認められた。一条、氏家の方法に従い、去勢した 70~80 g の雌ラットを使用して子宮筋活動電流を記録し、これに対する estriol の影響を観察した。対照群の活動電流は微弱且つ散発性であるのに対し、estriol 100 r 3 日間注射群では振巾が増大し、放電頻度も増加した。又妊娠ラットの子宮で、頸管近くにカニューレを通し、卵管通気曲線描写装置を連結し、 $O_2$  を子宮腔から頸管の方向に通気して、頸管内の圧力変動を記録すると、対照群に比し、estriol 注射群では頸管内圧力が低下又は消失するのを認めた。更に体重 150~200 g の雌ラットを去勢し、膈内にゴムバロンを挿入し、水銀マンメータに連結して膈壁 tonus を測定した。この結果膈壁 tonus は estriol 100 r の連日注射により亢進することが実証された。

#### 第 4 章 総括並びに考按

妊娠 婦人の尿中及び血中 estrogen を分劃測定すると estrone 及び estradiol-17 $\beta$  に比し estriol が極めて高濃度であり、しかも分娩と共に急速に減少して行くことは筆者の成績からも明らかである。更に estriol が胎盤から、estrone 及び estradiol-17 $\beta$  よりも高濃度に抽出され、従つて estriol は estrone 及び estradiol-17 $\beta$  の代謝産物ではなく、胎盤で estriol の形で生成されて居るのではないかと考えられる。Ryan & Engel (1953) Pearlman et al. (1954) 赤須 (1957) は胎盤を estrone 及び estradiol-17 $\beta$  と incubate し、estradiol-17 $\beta$   $\rightarrow$  estrone の転換は認められたが、estriol は生成されなかつたと云い、又 Levitz et al. (1956) も胎盤灌

流実験で estriol の生成は証明出来なかつた。筆者は胎盤を estrone 及び estradiol-17 $\beta$  と共に Krebs-Ringer Phosphate 中で incubate し、更に gonadotrophin を添加しても、estriol は生成されなかつた。しかし妊婦血清中では estrone  $\rightarrow$  estradiol-17 $\beta$  の転換が促進されるのみならず、estrone から estriol への転換も 3.8% 認めることが出来た。Ryan (1958) は  $\Delta^4$ -androstene-3 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol と胎盤を incubate し、estriol への転換が 2.7% 認められたと報告した。従つて、胎盤内 estriol は 1) estrone 及び estradiol-17 $\beta$  から転換してつくられるが、2)  $\Delta^4$ -androstene-3 $\beta$ , 16 $\alpha$ , 17 $\beta$ -triol の如き 19-hydroxylated androgen の aromatization によつても生成され、3) 一方胎盤内 acetate や cholesterol からも直接生合成されて居るものとする。又筆者は胎盤内 estrogen が cholesterol, gestagen 及び androgen から生成されることを実証した。Plotz (1958) は大量の acetate-1- $C^{14}$  及び cholesterol-4- $C^{14}$  を妊婦に投与して、尿中から放射性 estrone を証明し、Levitz et al. (1955) は acetate-1- $C^{14}$  で胎盤を灌流し、又 Plotz は胎盤を acetate-1- $C^{14}$  と incubate し estrone の生成を実証した。又 androgen 及び gestagen から estrogen への転換に関しては、Plotz が妊婦に testosterone-4- $C^{14}$  及び progesterone-4- $C^{14}$  を投与して、尿中から放射性 estrone を証明し、Meyer (1955) は胎盤を  $\Delta^4$ -androstenedione と incubate して estrone の生成をみた。Ryan (1958, 1959) は androgen から estrogen への転換には、胎盤の microsomal fraction, TPNH 及び酸素が必要であると述べて居る。本研究では estrogen への転換率は cholesterol < progesterone < androgen の順であり、Dorfman (1959) は胎盤での estrogen 生成経路を acetate  $\rightarrow$  cholesterol  $\rightarrow$  progesterone  $\rightarrow$  androgen  $\rightarrow$  estrogen としていることと略々一致する成績であつた。胎児或いは新生児の estrogen 代謝に關聯して、Diczfalusy (1956) は新生児は出生後 2 日間尿中に大量の estriol を排泄し、estrone 及び estradiol-17 $\beta$  は認められなかつたと報告して居る。羊水中の estrogen を分割すると、大部分が estriol であり (Diczfalusy & Magnusson 1958)、胎尿中に存在する estrogen は estriol のみであり、更に胎児臓器でも estriol が estrone や estradiol-17 $\beta$  に比して極めて大量であつたと報告されて居る。Diczfalusy は末期胎盤は estriol の外に estrone 及び estradiol-17 $\beta$  も高濃度に含有して居るが、胎児器官・羊水、胎尿中には estrone, estradiol-17 $\beta$  は極めて微量で、estriol が大半をしめて居ることから、胎児は特別な代謝経路を有し、estrone, estradiol-17 $\beta$  を estriol に転換して了うのであらうと考えた。Aitken et al. (1958) は臍帯血中 estrogen が主として estriol でしめられて居るのに対し、母体血や胎盤では estrone も estradiol-17 $\beta$  も高濃度であり、やはり胎児は特別な代謝を行つて居るものと考えた。Engel et al. (1958) は胎児の肝細片を使用して estradiol-17 $\beta$  から estriol への転換を証明して居る。筆者は、分娩時臍帯動脈血と静脈血を分離採取し、遊離型、蛋白結合型 estrogen を分割測定した所、動脈血中の蛋白結合型 estriol が静脈血中より若干高濃度の傾向を示したのみで、臍帯動脈血間には特に著明な差は認められなかつた。又羊水及び胎尿中 estrogen を測定しても、estrone 及び estradiol-17 $\beta$  も estriol と共に測定可能であり、estriol / estrone + estradiol-17 $\beta$  の比から見ても、胎児が積極的に胎盤性 estrone 及び estradiol-17 $\beta$  を代謝しているとは考えにくい。Brown & Zeugler (1958) は胎児の肝には抱合作用がなく、生後徐々に機能化されて行くと報告して居るが、胎児が estrogen に対してのみ特に強い代謝機能を持つて居るかどうか、尚検討の必要がある。estriol の生物学的作用については、estriol が estrone 及び estradiol-17 $\beta$  の最終代謝産物とみなされて居た為、余りかえりみられなかつた。近年 Puck & Hübner (1956) が、estriol は estrone や estradiol-17 $\beta$  に比し子宮内膜に働く作用は弱い、頸管、

膣及び恥骨結合などに特異的に作用すると報告して以来、Overbeek & De Visser(1958) Borglin (1959)などが追試し、現在臨床的にも応用されるようになった。筆者は *estriol* の胎児に対する影響をみる為、蛋白異化作用を検討したが、*estriol* の異化作用は *estrone* や *estradiol-17 $\beta$*  に比して弱かつた。又 *estriol* は間脳の酸素消費量を減少せしめ、中枢に抑制的に作用するものと考えられる。一方子宮筋電図からみて、*estriol* の大量投与は *estradiol-17 $\beta$*  投与時と同様子宮筋に対して亢進的に働いており、子宮頸管内圧の変動、及び膣壁 *tonus* に及ぼす影響からみて、*estriol* は単に *estrone* 及び *estradiol-17 $\beta$*  の代謝産物ではなく、それ自体 *estrone* や *estradiol-17 $\beta$*  と同様子宮にも働き、特に頸管及び膣に対して特異的に作用を有するものと考えられる。

## 第 5 章 結 論

筆者は胎盤内 *estrogen* 特に *estriol* に関して、生成と生物学的作用を検討し、あわせて胎児の *estrogen* 代謝の一端を知るべく若干の実験を行い、次の成績を得た。1) 胎盤は *estrone* 及び *estradiol-17 $\beta$*  よりも高濃度に *estriol* を含有して居た。2) 妊娠末期著しく増量する尿中及び血中 *estrogen* は産後 72 時間で略々正常値まで減少した。3) 臍帯血中 *estriol* は母体血中より高濃度であつた。4) 臍帯動脈血と臍帯静脈血の *estrogen* 分割値には特に差が認められなかつた。5) 胎尿及び羊水中に *estrone*、*estradiol-17 $\beta$*  及び *estriol* が検出された。6) 胎盤内で *cholesterol*、*progesterone* 及び *testosterone* から *estrone* が生成されたが、*sodium acetate* から *estrone* の生成は実証出来なかつた。7) 胎盤内で *estrone* と *estradiol-17 $\beta$*  間の相互転換が認められた。又 *estradiol-17 $\beta$*  から *estrone* への転換に PMS が若干促進的に働いたのみで *gonadotrophin* は特に強い作用を示さなかつた。8) しかし妊婦血清中では *estrone* から *estradiol-17 $\beta$*  への転換が促進され、更に *estrone* から *estriol* の生成も認められた。9) *estriol* は *estrone* 及び *estradiol-17 $\beta$*  に比して蛋白異化作用が弱かつた。10) *estriol* は間脳の酸素消費量を減少せしめた。11) *estriol* の大量投与で子宮筋にも作用した。又頸管内圧力を低下又は消失せしめ、膣壁 *tonus* を亢進せしめた。

## 審 査 結 果 要 旨

人の *estrogen* として、現在確認されているものに *estradiol*, *estrone*, *estriol* の3者がある。このうち、*estriol* は *estrogen* の代謝産物で生物学的意義もないものと言うのが一般の見解であつた。しかし、妊娠時、特に大量に産生される *estriol* が生物学的意義を持たない筈がないと云う想定の下に、筆者は種々検討し、次の如き興味ある結果を得ている。

1) 胎盤内の *estrogen* は、*estradiol* : *estrone* : *estriol*  $\doteq$  1 : 2 : 2.5 で *estriol* が最も多かつた。又妊娠末期の尿中及び血中で多量の *estriol* が証明されるが、分娩後3日目で略々正常値に復帰した。更に、母体血中の *estriol* は臍帯血のその2分の1であつた。之等から、胎盤内で *estriol* が産生されているように見える。

2) 然るに、胎盤内で、*cholesterol*, *progesterone*, *testosterone* などから *estrone* が生成されることが証明され、又 *estradiol*  $\rightarrow$  *estrone* 及び、*estrone*  $\rightarrow$  *estradiol* の転換が認められたが、終に *estriol* の生成は認められなかつた。妊婦血清を附加すると *estrone*  $\rightarrow$  *estradiol* の転換の他に、*estrone* から *estriol* の生成を認めた。この実験は、今まで妊娠中に *estriol* が如何にして生ずるか不明であつたことに対し、解明を与えた最初の文献である。

3) *estriol* は *estradiol* や *estrone* よりも異化作用が弱く、これが胎児に他の *estrogen* よりも多く送りこまれていることは、他の *estrogen* では発情作用の他に異化作用が大きく、不都合が生ずるからであろう。

4) *estriol* は、妊娠せる頸管や膣、即ち軟産道を柔軟化し、分娩を容易にする作用があることを確認した。実際に、末期妊婦に大量 *estriol* を注射すると分娩が促進された。則ち、妊娠時に増量する *estriol* は分娩準備のため主役を演じているものと推定される。